FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

1967 110

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Bruno FAURE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 18 juin 1936 à La Tronche (Isère)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1967

A PROPOS DU TRAITEMENT DES ETATS CONGESTIFS DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES PAR L'ASSOCIATION FF. 65

Etude de 64 observations

Président Mr. AUBRY Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Bruno FAURE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 18 juin 1936 à La Tronche (Isère)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

A PROPOS DU TRAITEMENT DES ETATS CONGESTIFS DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES PAR L'ASSOCIATION FF. 65

Etude de 64 observations

Président Mr. AUBRY Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges **BROUET.**

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel **BARGETON**
2e ASSESSEUR . . . . . } Jean **GOSSET**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Laribolsière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Conseillers administratifs . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Epouse,

A mon Père et à ma Belle-Mère

A la mémoire de ma Mère,

A mes Beaux Parents,

A mes Soeurs

A toute ma Famille,

A mes Amis

En témoignage de mon affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546008_0121

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Maurice AUBRY

Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
de la Faculté de Médecine de Paris,

Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G. JOST

Médecin des Hôpitaux de Paris
Oto-Rhino-Laryngologiste

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous lui adressons notre sincère reconnaissance.

A Mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

- Au cours des Stages :

Monsieur le Professeur LEMAIRE
Monsieur le Professeur FEVRE
Monsieur le Professeur BOULIN
Monsieur le Docteur LANCE
Monsieur le Docteur ISRAEL
Monsieur le Professeur MICHAUX
Monsieur le Professeur MARCHAL

- Au cours de mon Externat :

Monsieur le Docteur AUROUSSEAU
Monsieur le Professeur J. L. LORTAT-JACOB
Monsieur le Professeur DOMART
Monsieur le Docteur SUZOR
Monsieur le Professeur TURIAF
Monsieur le Docteur VIGNALOU
Monsieur le Professeur CASTAIGNE
Monsieur le Professeur CAMBIER
Monsieur le Docteur HEWITT
Monsieur le Docteur JOSEPH
Madame le Docteur AUBRY

- A mes Maîtres de l'Hôpital Saint Joseph :

Monsieur le Docteur DAUMET
Monsieur le Docteur BONDUELLE

INTRODUCTION

Les états congestifs des voies aériennes supérieures sont rencontrés avec une grande fréquence, tant par l'omnipraticien que par l'oto-rhinolaryngologiste que par le pneumologue, qu'il s'agisse d'affections aiguës allergiques ou infectieuses allant du banal "rhume de cerveau" aux rhino-bronchites et pneumopathies saisonnières, ou d'affections chroniques ; rhinites et sinusites chroniques, bronchites chroniques, catarrhes bronchiques, emphysèmes dyspnéisants, irritations tussigènes des fumeurs.

Bien souvent il ne s'agit que d'états pathologiques mineurs comme le coryza banal, mais très gênants pour les malades et pouvant prendre une importance socio-économique en raison de l'absentéisme qu'ils entrainent.

L'étiologie est parfois précise, allergique ou infectieuse, mais l'intrication de plusieurs facteurs, l'ancienneté de l'affection en rend le discernement délicat.

Ces affections si différentes ont en commun un état congestif des voies aériennes supérieures qui est volontiers diffusé à toute la muqueuse respiratoire avec une expression clinique commune : la symptomatologie regroupe souvent une hypersécrétion muqueuse avec obstruction nasale et toux.

Le traitement étiologique de ces affections peut être difficile, décevant ou impossible et on doit appliquer une thérapeutique symptomatique. On a souligné récemment les insuffisances et les dangers des instillations locales. Il a semblé intéressant de rechercher une thérapeutique symptomatique des états congestifs respiratoires par voie orale assurant la décongestion des muqueuses avec inhibition des sécrétions excessives, atténuation des symtômes de l'obstruction nasale et sédation de la toux.

Ceci a été obtenu par l'association en un produit original d'un antihistaminique, le Bichlorhydrate de Chlorcinnazine, d'un vagolytique, l'Iodomethylate de Diphexamide et d'un béchique antitussif, la Pholcodine dans le sirop FF65 dont nous proposons d'étudier l'action dans le traitement des états congestifs des voies aériennes supérieures au cours de 64 observations.

Cet exposé comprendra :

I - Considérations générales sur les états congestifs des voies aériennes supérieures et leur traitement.

II - Présentation du produit étudié, le sirop FF65

III - Pharmacologie et toxicologie du FF65

VI - Etude clinique du sirop FF65

V - Conclusions.

o0o

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LES ETATS CONGESTIFS DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES ET LEUR TRAITEMENT

— — —

Par état congestif des voies aériennes supérieures, on évoque diverses affections d'étiologies variées, infectieuse, allergique ou autre dont l'expression clinique est semblable : rhinorrhée, obstruction nasale, catarrhe oculo - nasal, toux... en rapport avec un oedème et une inflammation congestive de la muqueuse respiratoire.

Ce sont des maladies banales, sans gravité mais fréquentes et souvent très gênantes : elles peuvent handicaper le malade dans ses activités professionnelles et par là, du fait de leur fréquence, prendre une importance socio-économique non négligeable, d'autant plus que leur traitement a été souvent décevant.

Depuis plus de cinquante ans, on a souligné le caractère diffus des atteintes de la muqueuse respiratoire qui anatomiquement et physiologiquement s'étend des fosses nasales aux bronches. Ainsi s'expliquent les réactions laryngo-trachéo-bronchiques accompagnant les rhinites avec une grande fréquence, manifestées au minimum par la toux.

Nous allons étudier successivement les affections infectieuses, puis les affections allergiques et enfin leur traitement.

I - RHINITES INFECTIEUSES -

a) - La plus typique est le coryza banal ou "common cold" anglo-saxon, ou rhume de cerveau populaire.

Il s'agit d'une affection paradoxale, car banale mais d'étiologie restée mystérieuse jusqu'en 1960, date de l'identification de son virus par TYRELL et ANDREWS, affection bénigne, et à l'origine d'un gaspillage monétaire impressionnant (une étude de la Metropolitan Life Insurance rapportée par DESTENEY évalue à 100.000.000 de dollars le coût annuel du common cold aux U.S.A. tant en frais

médicaux qu'en journées de travail perdues). Affection vexante enfin pour le thérapeute qui dispose d'armes dont la pluralité est un aveu même d'impuissance et qui bien souvent présentent de réels inconvénients.

Sa symptomatologie est bien connue et permet un diagnostic facile avec au début une sensation de fatigue physique et intellectuelle, une frilosité, de légères courbatures précédant de quelques heures les manifestations locales : picotements pharyngés, sécheresse nasale, éternuements à répétition suivis d'écoulement aqueux avec larmoiement et obstruction nasale uni ou bi-latérale.

Dans 1/3 des cas environ, on observe une toux sèche et une voix rauque dès cette période.

La durée d'évolution est variable : en 2 à 3 jours les sécrétions deviennent plus épaisses, muco-purulentes, jaunâtres et en 5 à 7 jours, elles diminuent deviennent plus claires, plus fluides tandis que l'obstruction nasale disparaît.

La nature virale du coryza banal est reconnue depuis la découverte du virus par TYRELL en 1960. C'est une affection contagieuse, évoluant par épidémies saisonnières, n'immunisant pas ou peu : presque chaque humain peut être touché une fois par an. On conçoit l'importance que peut prendre une épidémie de coryza dans les collectivités : sans présenter de gravité particulière, c'est une cause d'absentéisme non négligeable.

b) - Les rhinites aiguës infectieuses peuvent relever d'autres étiologies avec des aspects cliniques très voisins du coryza banal :

- la grippe peut débuter par un coryza, volontiers surinfecté,

- d'autres virus peuvent réaliser des coryza dans leurs localisations respiratoires : adénovirus, myxovirus (para-influenza), voire des entérovirus (coxsackie, virus Echo, virus CCA, virus PPA).

- les fièvres éruptives, la rougeole en particulier débutent souvent par un coryza très congestif avec larmoiement intense et des signes laryngo-trachéo-bronchiques précoces. Le diagnostic étiologique de ces coryza est difficile avant la sortie de l'éruption en dehors des périodes d'épidémies ou de contages connus.

- infections microbiennes (coryza staphylococcique ou streptococcique) avec fièvre élevée, écoulement purulent sanguinolent.

- il faut signaler enfin la localisation nasale de la diphtérie devenue de plus en plus rare avec la généralisation de la vaccination. On peut l'envisager devant un coryza traînant.

c) - Les complications des rhinites infectieuses ; sont liées à une surinfection microbienne ou à la diffusion à l'ensemble de la muqueuse respiratoire :

- sinusites frontales ou maxillaires,
- otites, fréquentes chez l'enfant,
- infections descendantes, trachéo-bronchites,
- passage à la chronicité, favorisé par la répétition des contages, des malformations anatomiques nasales ou l'usage intempestif de thérapeutiques locales surajoutant une rhinite médicamenteuse.

La notion d'infection descendante est classique : c'est la "rhino-bronchite descendante" de H. FLURIN dans laquelle la bronchite succède à la rhinite, provoquée par la chute de pus dans les voies aériennes supérieures et les bronches. Cette théorie a été défendue par SERGENT, RIST, FLURIN et plus récemment par KOURILSKY. Mais l'observation quotidienne montre que 55 % seulement des infections rhino-pharyngées sont suivies à courte échéance de l'installation de la bronchorrhée (statistique de Kourilsky). Par ailleurs, on observe souvent une participation trachéo-bronchique concomitante de la rhinite et non pas succédant à celle-ci, parfois traduite seulement par une toux de trachéite ou par une bronchite.

On a ainsi été amené à envisager d'autres hypothèses pathogéniques (AMEUILLE, LEMOINE, DELARUE) : il s'agirait d'abord de troubles vasomoteurs et secrétoires réflexes trachéo-bronchiques provoqués par l'inflammation et l'obstruction nasale, et par la suppression du filtre et du réchauffement de l'air à l'étage supérieur, avec infection secondaire favorisée par ces troubles.

Lorsque la bronchite ne succède pas à la rhinite mais est concomitante, il est difficile d'incriminer la chute de pus : "L'association de rhinite et de broncho-pneumopathie n'autorise pas à faire de celle-ci la conséquence obligée de celle-là" (J. TURIAF), Il faut envisager dans ces manifestations "l'expression plus ou moins simultanée d'une morbidité de tout le système respiratoire" (Van de Calseyde), l'atteinte bronchique étant favorisée par la suppression de la barrière nasale.

En résumé, si l'atteinte trachéo-bronchique n'est pas obligatoire au cours ou au décours des rhinites, elle n'est pas rare. Si l'on ne peut pas toujours retenir la pathogénie mécaniste de la rhino-bronchite descendante, il faut envisager une morbidité de tout l'arbre respiratoire, l'invasion infectieuse de la trachée et des bronches étant favorisée par l'obstruction nasale et la suppression du réchauffement et de la filtration de l'air. C'est dire l'intérêt d'un traitement préventif des rhino-bronchites visant à lever l'obstruction nasale.

L'unicité des atteintes rhino-bronchiques est soulignée par l'étude des catarrhes chroniques : on sait la fréquence et l'importance de la pathologie naso-sinusienne dans les bronchites chroniques : foyer infectieux chronique d'entretien de la bronchorrhée ou plutôt débilité particulière de l'ensemble des voies respiratoires supérieures.

Depuis quelques années, différentes recherches ont mis en évidence une débilité rhino-bronchique en rapport avec la mucoviscidose dans ses formes sudoro-respiratoires avec atteinte pancréatico-digestive discrète ou nulle : pour Etienne BERNARD, la mucoviscidose serait responsable d'un quart des rhino-bronchites chroniques.

En conclusion de cette étude des rhinites infectieuses, il faut souligner la fréquence de la participation trachéo-bronchique au cours ou au décours des rhinites infectieuses, se manifestant pour le moins par la toux.

II - RHINITES ALLERGIQUES -

A - LES RHINITES PERIODIQUES -

Habituellement dues à une pollinose, elles sont les plus typiques. C'est le "rhume des foins".

Cliniquement, il s'agit d'un coryza spasmodique très différent du coryza banal par :

- son évolution par crises paroxystiques,

- sa survenue dans des conditions particulières, toujours les mêmes (saison, lieux, exposition à des plantes ou arbres déterminés) en dehors de toute épidémie,

- les antécédents héréditaires d'allergie (asthme et équivalents, eczéma, urticaire...)

- l'absence de contagiosité,

- l'aspect caractéristique de la muqueuse, pâle décolorée avec des formations polypeuses fréquentes,

Ce coryza spasmodique est rarement isolé à la muqueuse nasale, toute la muqueuse respiratoire réagissant aux agressions allergiques : pour WOLFROMM " 65 % des rhinites spasmodiques sont associées à l'asthme ou précédent la survenue de l'asthme, sans que le parallélisme soit absolu".

B - LES RHINITES APERIODIQUES -

Sont plus fréquemment rencontrées, moins typiques, de diagnostic allergologique plus difficile.

Multiples en sont les causes et les circonstances de survenue "toutes les atteintes auxquelles exposent les diverses pollutions de l'atmosphère, gaz, poussières, plumes, vapeurs toxiques, mais aussi des altérations physiques par excès ou insuffisance de température, exagération du degré hygrométrique, sans omettre les contaminations microbiennes qui se font à chaque instant par voie respiratoire" (MOUNIER - KUHN).

Cliniquement il s'agit de rhinites catarrhales plus ou moins spasmodiques pouvant se manifester tout au long de l'année, non contagieuses et caractérisées par des signes plus discrets que les rhinites périodiques : prurit nasal, éternuements en salves, obstruction nasale, rhinorrhée filante, claire et abondante. La toux est fréquente, 1/3 des cas. L'examen révèle une modification anatomique capitale : la pâleur de la muqueuse et des cornets avec coloration lilas, et l'oedème.

Il s'agit de réactions congestives plus spasmodiques qu'inflammatoires.

L'enquête allergologique retrouve parfois une allergie précise, aidée par les circonstances de survenue et la pratique de tests cutanés :

- allergie aux pneumo-allergènes banaux (poussières, plumes poils, squames) qui lorsqu'elle est bien identifiée peut permettre un traitement allergologique par désensibilisation spécifique ou éviction.

- allergie alimentaire. Elle serait fréquente, plus difficile à mettre en évidence par des tests de régime et des tests cutanés.

- allergie médicamenteuse (quinine, aspirine, atropine)

- allergie hormonale démontrée par de récents travaux (WAYOFF) : rhinite prémenstruelle.

- allergie microbienne. Elle serait une cause très fréquente de rhinite apériodique et pose de difficiles problèmes diagnostiques ; elle représenterait 45 % des rhinites chroniques (APPAIX). En faire la preuve par les examens habituels (tests cutanés, intra-dermo-réactions, tests de Prausnitz-Kustner est délicat, d'autant plus que la surinfection bactérienne des rhinites allergiques est fréquente : "La pathologie naso-sinusienne a le triste privilège de mêler intimement l'allergie à l'infection" (WAYOFF).

Pour SALEM, il se développe un "véritable cercle vicieux, l'allergie prédisposant à l'infection et l'infection prédisposant à l'allergie".

Il est ainsi délicat de distinguer une allergie microbienne d'emblée d'une lésion surinfectée.

Nombre de rhinites traînantes ou récidivantes seraient allergiques.

La polypose naso-sinusienne est l'aboutissant de certaines rhinites allergiques passées à la chronicité avec un coryza spasmodique atténué et une obstruction nasale totale avec rhinorrhée presque constante.

C - LES FAUSSES ALLERGIES -

Certaines affections peuvent réaliser des tableaux cliniques très voisins de ceux de l'allergie, sans que l'on puisse mettre en évidence une composante allergique. On a évoqué dans ces cas une hypersensibilité tissulaire appelée "pathergie" par DEBAIN.

Les sujets sont sensibles aux variations thermiques, barométriques, hygrométriques, à des facteurs endocriniens (hypothyroïdie, ménopause) à la fatigue, aux émotions, aux conflits psychologiques, ces malades en équilibre précaire réagissent aux incitations par un dérèglement neuro-végétatif et une vaso-constriction artériolaire suivie d'une dilatation capillaro-veineuse. La muqueuse est plus rouge que celle de l'allergie, pauvre en éosinophiles.

Cliniquement on peut observer un coryza spasmodique typique, bien que non allergique, ou des rhinites vasomotrices représentant un état chronique dans leur forme hypertrophique avec obstruction nasale à bascule ou dans leur forme rhinorrhéique avec écoulement clair.

D - ASSOCIATIONS DANS L'ALLERGIE RESPIRATOIRE -

Au cours des allergies nasales, la réaction congestive peut s'étendre "en tache d'huile" aux autres parties, hautes et basses, de la muqueuse respiratoire (PASTEUR VALLERY-RADOT) :

- aux sinus : la participation sinusienne, surtout maxillaire, si elle est parfois cliniquement latente, est pratiquement toujours retrouvée à l'examen radiologique systématique des sinus au cours des rhinites allergiques.

- à la trachée et aux bronches : l'extension de l'allergie naso-sinusienne à l'étage trachéo-bronchique et sa localisation fréquente

autour de l'éperon trachéal explique les variétés de toux qu'on peut observer dans ces rhinopathies :

. toux rhino-pharyngée banale, très fréquente parfois incessante, souvent grasse ou quinteuse et émétisante chez l'enfant posant un diagnostic difficile d'avec la coqueluche.

. toux sèche, spasmodique en rapport avec une trachéite spasmodique ou superposée à un asthme banal.

Nous entrevoyons ici la fréquence des rhinopathies dans l'asthme, surtout chez l'enfant (30 à 60 % des asthmatiques selon les auteurs) :

Ainsi chez un tiers des enfants asthmatiques l'examen des fosses nasales et du cavum révèle des altérations non spécifiques dont certaines relèvent d'une allergie naso-sinusienne avec rhinite séro-muqueuse, d'autres d'une étiologie infectieuse (REBATTU, MOUNIER - KUHN).

La classique notion de "rhinopathie, épine irritative de l'asthme" est très discutable. Si l'on doit parfois reconnaître aux altérations de la muqueuse nasale un rôle étiologique dans la genèse ou l'entretien de l'asthme (foyers infectieux dont le traitement amène la disparition des phénomènes asthmatiques), il faut admettre que ces cas sont rares; habituellement il s'agit "des témoignages d'une maladie qui habituellement intéresse d'emblée ou très précocement la totalité de la muqueuse qui tapisse les voies respiratoires.... La rhinite est le témoignage de cet état pathologique, sans en être la cause" (J. TURIAF).

Au total, les rhinites infectieuses, ou allergiques ont certains points communs : c'est l'état congestif de la muqueuse avec oedème, plus ou moins rouge; cliniquement c'est l'obstruction nasale, le coryza avec rhinorrhée; anatomiquement, c'est une morbidité de tout l'arbre respiratoire confirmée par l'extension des processus ainsi qu'en témoigne la fréquence de la toux.

Si théoriquement les rhinites infectieuses et allergiques sont bien différentes comme le sont le coryza banal et la rhinite périodique de la pollinose, il est de nombreux états subaigus ou chroniques où il est difficile de faire la part de l'allergie et de l'infection. On a vu les relations entre l'allergie et l'infection en pathologie respiratoire.

III - TRAITEMENT -

Lorsque l'étiologie est précise, le traitement des rhinites peut être adapté spécifiquement : ainsi les rhinites allergiques

peuvent bénéficier d'une désensibilisation spécifique à un antigène connu. C'est souvent le cas des rhinites périodiques des pollinoses où l'on obtient de bons résultats, d'autant meilleurs que la sensibilisation est plus récente (enfant, adulte jeune) et plus limitée (possibilité de polysensibilisations).

Un coryza microbien, streptococcique par exemple peut bénéficier d'un traitement antibiotique adapté au germe connu.

Souvent un traitement spécifiquement adapté n'est pas possible et il faut se contenter de traitements symptomatiques :

Ainsi dans les rhinites apériodiques, un traitement allergologique est beaucoup plus alléatoire en raison de polysensibilisations fréquentes, de la complexité des relations allergies-infection et de la débilité rhinobronchique particulière au terrain de ces malades. L'inventaire allergique est souvent complexe et la thérapeutique longue et difficile, ces traitements astreignants ne sont pas toujours acceptés et régulièrement suivis par les malades.

Ainsi dans le coryza banal, si le diagnostic en est cliniquement aisé, la thérapeutique en est décevante. "Cette petite maladie est parmi les moins accessibles qui soient au traitement" (J. CHARPIN). On ne dispose pas d'agents anti-viraux actifs et on n'a pas encore pu réaliser une vaccination (ces virus sont pas ou peu immunisants).

Ainsi les rhinites anciennes mêlant l'allergie, l'infection chronique, et les modifications locales (polyposes); on sait que les interventions chirurgicales doivent être limitées, prudentes dans ces cas.

Nombreux sont donc les cas où une thérapeutique étiologique satisfaisante ne peut être proposée et où on doit se contenter de médications symptomatiques.

Parmi celles-ci, les traitements locaux par instillations nasales ou aérosols ont une place de choix, employant des huiles dites "antiseptiques", des antibiotiques, des vasoconstricteurs, des anti-inflammatoires.

- Inconvénients et dangers des instillations locales :

Récemment, on a insisté sur leurs dangers et inconvénients, de gravité et de fréquence inégale (BOUCHE et FRECHE). Nous examinerons brièvement les dangers puis les inconvénients.

1 - Les accidents dus aux solutions huileuses sont devenus rares car on emploie beaucoup moins la vaseline comme vecteur et le caractère "antiseptique" de certaines huiles est contesté.

On a décrit :

- des accidents pulmonaires. Ce sont les classiques pneumopathies huileuses décrites dès 1925 par Langhlen avec une réaction du tissu pulmonaire au corps étranger huileux parvenu jusqu'à l'alvéole pulmonaire, et secondairement des phénomènes inflammatoires dus à l'invasion bactérienne.

Compte tenu de l'emploi large de l'huile gomménolée chez l'enfant, ces accidents sont exceptionnels.

- des troubles de la physiologie nasale par instillations prolongées réalisant un rhino-oedème médicamenteux avec muqueuse inflammatoire.

2 - Les accidents dus à l'emploi d'antibiotiques :

Ce sont des accidents de sensibilisation au produit instillé de façon répétée dans la fosse nasale. Ces thérapeutiques procèdent du dépôt de produits particulièrement antigéniques (pénicilline surtout, mais aussi tétracyclines, soframycine, néomycine, etc...) sur des muqueuses très réceptives. Elles peuvent aggraver les phénomènes spasmodiques et amener d'autres sensibilisations : après une amélioration temporaire des phénomènes infectieux apparaît une obstruction nasale tenace avec cornet oedémateux et réaction sinusienne. La suspension des instillations amène généralement une amélioration, aidée au besoin par des anti-inflammatoires par voie générale.

3 - Les accidents dus à l'emploi des vaso-constricteurs sont les plus fréquemment observés surtout chez l'enfant. La survenue de ces accidents proscrit formellement pour certains l'emploi de ces thérapeutiques avant 15 ans. On doit toujours être prudent dans leur prescription. On peut observer des :

- incidents locaux mineurs avec disparition de l'activité ciliaire et rhinite médicamenteuse,

- accidents aigus parfois dramatiques avec syncopes chez l'enfant après l'instillation de sympathomimétiques, ou malaises (pâleurs, bradycardie, hypothermie, adynamie) cessant avec l'arrêt de la thérapeutique.

- un abus des instillations : car l'action locale est fugitive et mal étalée dans le temps. Des phénomènes de "rebound" sont fréquents, même si on associe des anti-inflammatoires locaux. Le malade est amené à multiplier les instillations.

L'abus de ces médications est à l'origine d'une rhinite médicamenteuse : la muqueuse est oedématiée et les cornets sont hy-

pertrophies, comblant les fosses nasales avec obstruction nasale.

- enfin, il peut se créer une véritable toxicomanie avec accoutumance et dépendance, et des manifestations de sevrage (asthénie, oppression, palpitations).

4 - L'usage prolongé de sels d'argent peut provoquer un véritable argyrisme reconnue par sa mélanodermie.

5 - Les corticoïdes, seuls anti-inflammatoires locaux non irritants de la muqueuse nasale entraînent une certaine accoutumance et même par voie locale, ne doivent pas être employé abusivement.

Depuis quelques années, on recherche une thérapeutique symptomatique des rhinites et rhino-bronchites, par voie orale, évitant les inconvenients et l'assujettissement de la voie locale. Ces traitements symptomatiques sont à base de para-sympatholytiques (belladone) d'antihistaminiques et de béchiques (codéine) dont on connait les inconvénients : sécheresse des muqueuses, somnolence et perturbation des réflexes, ralentissement du transit intestinal.

Ils peuvent être employés seuls (coryza banal) ou en complement d'un traitement spécifique (traitement de la crise de coryza spasmodique au cours d'une désensibilisation, antibiothérapie).

Dans les états chroniques, si le traitement symptomatique ne peut guérir l'affection, il cherchera à la soulager et la rendre supportable en diminuant la gêne causée par les troubles rhino-bronchiques, la dyspnée, la toux ou l'encombrement.

oOo

PRESENTATION DU PRODUIT ETUDIE
L'ASSOCIATION FF 65 SIROP ADULTE

Les composants de cette médication symptomatique répondent aux principes énoncés précédemment : en un produit original sont associés : un antihistaminique, un parasympatholytique et un béchique.

L'association des 3 principes en un seul produit potentialise leurs effets et permet d'agir avec plus d'efficacité sur les différents symptômes des rhinopathies et de leurs complications.

Le produit utilisé est l'association de :

- Bichlorhydrate de chlorcinnazine R 522
- Iodométhylate de Diphexamide de R 661
- Pholcodine

en un sirop de saveur agréable.

1 - LE BICHLORHYDRATE DE CHLORCINNAZINE -

Est un antihistaminique, anti-inflammatoire puissant dépourvu d'effets secondaires et de toxicité.

Efficace dès lors qu'un terrain allergique est soupçonné, il protège par ailleurs la muqueuse nasale des agressions exogènes, supprime le prurit oculo-nasal, diminue la rhinorrhée et le larmoiement, décongestionne les muqueuses.

2 - L'IODOMETHYLATE DE DIPHEXAMIDE -

Est un para-sympatholytique 4 fois moins toxique que l'atropine par voie orale. Il diminue les sécrétions oculo-nasales séreuses ou mucopurulentes et relâche la tonicité des bronches et

des bronchioles dont la tendance au spasme est si fréquente dans les manifestations allergiques respiratoires.

3 - LA PHOLCODINE ou β morpholinéthyl 3 - morphine

Est un béchique surclassant les médications antitussives classiques (opium et dérivés) : 7 fois moins toxique que la codéine, elle a sur la toux une action 2 fois plus intense et plus prolongée avec une meilleure tolérance. Elle combat la toux si fréquemment associée aux rhinites, qu'elles soient infectieuses ou allergiques.

- L'ASSOCIATION FF 65 SIROP -

A déjà été expérimentée dans le traitement du coryza banal en collectivités : la gratuité des consultations et des soins amènent les malades à consulter pour un rhume plus facilement qu'en clientèle hospitalière ou privée où les malades se soignent d'abord par leurs propres moyens (aspirines, instillations) et consultent seulement si l'affection se prolonge ou se complique.

Les résultats furent chaque fois très satisfaisants dans le traitement de rhumes banaux institués précocement.

- pour POUPON : 75 % de guérisons sont obtenus en 3 à 4 jours avec une sensation de soulagement marquée dès les premières heures. Le résultat est d'autant meilleur que le traitement est plus précoce.

- pour GARRIGUE : 85 % de bons résultats avec des améliorations très rapides et des évolutions raccourcies.

Nous avons voulu reprendre l'étude de ce produit en étendant ses indications au traitement des états congestifs des voies respiratoires supérieures : principalement les rhinites allergiques ou infectieuses ou mixtes, localisées ou associées à des réactions sinusiennes ou laryngo-trachéo-bronchiques, bronchites, sinusites, toux spasmodiques isolées, etc....

oOo

PHARMACOLOGIE

I - COMPOSITION

Le produit étudié, FF 65 est un sirop décongestionnant anti-allergique, anti-inflammatoire, anti-spasmodique et anti-tussif composé de :

- un anti-histaminique, le bichlorhydrate de chlorcinnazine
- un anti-spasmodique, l'iodométhylate de diphexamide
- un anti-tussif, la pholcodine

Il répond à la formule :

- 2 - 2 diphenyl - 4 - hexaméthylenimino butyramide (methyl-iodure) ou iodométhylate de diphexamide : 0,006 g
- N chloro-benzhydryl N' cinnamyl-piperazine (bi-chlorhydrate) ou bichlorhydrate de chlorcinnazine: 0,022 g
- Pholcodine : . . . . . 0,090 g
- Excipient :
  - Paraoxybenzoate de méthyle : . . . . . 0,150 g
  - Alcool éthylique à 95° officinal : . . . . . 4 ml
  - Acide chlorhydrique officinal : . . . . . 0,1 ml
  - Extrait alcoolique de cassis 39° : . . . . . 5 ml
  - sirop simple (d = 1,32) : . . . . . 75 ml
  - eau purifiée (q. s. p.) : . . . . . 100 ml

L'étude pharmacologique sera conduite en étudiant successivement chacun des 3 composants principaux.

II - LA PHOLCODINE

ou β morpholinéthyl-3-morphine est bien connue, obtenue par substitution de l'OH phénolique de la morphine par le groupe morpholinyl-éthyl. On sait que tout en étant 5 à 7 fois moins toxique que la codéine, elle possède une activité anti-tussive expérimentale et clinique plus intense et plus prolongée que la codéine, et une meilleure tolérance digestive (pas d'action sur le transit, pas de constipation).

La Pholcodine n'a pas d'activité analgésique centrale mais jouit de propriétés anesthésiques locales. Elle ne possède aucun caractère stupéfiant.

L'étude des autres composés sera plus développée car il s'agit de composés originaux.

III - IODOMETHYLATE DE DIPHEXAMIDE -

On étudie l'activité anti-spasmodique et
l'activité para-sympatholytique

A - ACTIVITE ANTISPASMODIQUE -

1 - Chez le chat :

On mesure par rapport à une substance choisie comme étalon, l'influence de la substance étudiée sur la vitesse du transit intestinal du rat :

Pour cela, après avoir injecté par voie intra-péritonéale le produit à étudier, on administre du charbon actif en suspension per os. On pratique de même sur un deuxième lot d'animaux avec l'injection du solvant seul.

Après sacrifice, chez les animaux ayant reçu le solvant seul, on retrouve toujours du charbon dans l'appendice après une heure. Chez les animaux ayant reçu la substance étudiée, l'absence de charbon dans l'appendice montre que la substance injectée a ralenti le transit intestinal.

On peut déterminer par rapport à la substance choisie comme étalon la dose équi-active.

- Résultat :

Selon cette technique, l'iodométhylate de Diphexamide est trois fois plus actif que l'atropine , (la papavérine étant elle même inactive dans ce test).

2 - Chez le lapin (intestin isolé)

Sur un fragment d'iléon fraîchement prélevé et placé dans un bain de tyrode, on provoque des spasmes intestinaux en ajoutant au bain du chlorure de baryum. On mesure comparativement sur les contractions ainsi provoquées l'influence de la substance étalon et celle de la substance étudiée.

- Résultat :

L'iodométhylate de diphexamide se révèle dix fois moins actif que la papavérine. (L'atropine est pratiquement inactive dans ce test).

B - ACTIVITE PARA-SYMPATHOLYTIQUE -

1 - Intestin isolé de lapin

La technique est la même que dans le test précédent, mais les contractions sont provoquées par l'acétylcholine.

- Résultat :

L'activité de l'iodométhylate de diphexamide est supérieure de 60 % à celle de l'atropine.

2 - Action mydriatique chez la souris :

Elle est appréciée par la mesure du diamètre pupillaire après injection intra-péritonéale de 20 à 30 g de solution aqueuse des substances étudiées selon la technique de Jongh.

- Résultat :

L'action mydriatique de l'iodométhylate de diphexamide est égale à 90 % de celle de l'atropine.

C - CONCLUSION :

L'iodométhylate de Diphexamide est :

a) - trois fois plus actif que l'atropine quant à l'activité anti-spasmodique neurotrope (inhibition de la propulsion intestinale d'une suspension de Charbon chez le Rat).

b) - dix fois moins actif que la papavérine quant à l'activité anti-spasmodique musculotrope (inhibition des spasmes provoqués par le chlorure de baryum sur l'intestin isolé de lapin).

c) - une fois et demie plus actif que l'atropine quand à l'activité para-sympatholytique (inhibition des spasmes provoqués par l'acétyl choline sur l'intestin de lapin).

d) - presque identique à l'atropine quant à l'activité mydriatique.

IV - BICHLORHYDRATE DE CHLORCINNAZINE -

On étudie :

A - propriétés anti-histaminiques

B - propriétés anti-inflammatoires

C - action hypnogène

D - action sur les réflexes

E - effets secondaires

A - PROPRIETES ANTI-HISTAMINIQUES

Elles sont étudiées selon la technique classique d'Halpern par les aérosols d'histamine.

- Résultat :

Dix cobayes ayant reçu per os : 30 mg/kg de bichlorhydrate de chlorcinnazine et soumis à des aérosols d'histamine, sont protégés contre les effets de ceux-ci dès la 2è heure.

(7 cobayes sur 10 échappent au choc histaminique, l'action protectrice atteint son apogée à la 24è heure (9 cobayes sur 10) et se maintient jusqu'à la 72è heure).

B - PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES

L'injection de formaldéhyde en solution aqueuse à 7,5 p. 100 dans le muscle plantaire d'une ratte Wistar provoque la formation d'un oedème inflammatoire dont on mesure le volume au moyen d'un pléthysmomètre par différence entre les 2 pattes arrières. L'oedème est maxima en dix heures environ et régresse ensuite pour disparaître en quelques jours.

Injectée préventivement une substance anti-inflammatoire s'oppose à la formation de l'oedème.

4 groupes (A,B,C,D) de rattes sont choisis

- le groupe A reçoit une injection de solvant seul,

- le groupe B, solvant et bichlorhydrate de chlorcinnazine
- le groupe C, solvant et phénylbutazone
- le groupe D, solvant et acide acétyl salicylique.

- Résultat :

Exprimés en mg/kg, les deux doses équi actives sont les suivantes pour le bichlorhydrate de chlorcinnazine et les deux substances par rapport auxquelles il est étudié :

Substances	Doses équi active en mg/kg
Bichl. de chlorcinnazine	5
Phénylbutazone	80
Acide acétyl salicylique	1000

C - ACTION HYPNOGENE (étudiée par 3 tests)

a) - Test du réflexe de redressement :

A l'état de veille, une souris que l'on couche sur le dos se redresse dès qu'on cesse de la maintenir, si elle dort, elle demeure dans la position initialement imposée.

Après injection S.C. de la substance étudiée, on couche la souris sur le dos à intervalles constants, et on la lâche. Si elle demeure sur le dos plus de 30 secondes, on considère qu'elle a perdu son réflexe de redressement.

- Résultat :

Le réflexe de redressement persiste chez la souris à laquelle a été administré le bichlorhydrate de chlorcinnazine, même à la dose de 2 mg/kg

b) - Test de la mobilité spontanée :

Des souris placées dans des tambours métalliques mobiles autour d'un axe horizontal déploient une motilité spontanée mesurable au moyen d'un compte-tours. Par comparaison avec un lot témoin, on apprécie l'influence de la substance étudiée sur cette motilité. Le lot témoin reçoit le solvant seul.

- Résultat :

Même à la dose de 160 mg/kg, le bichlorhydrate de chlorcinnazine ne modifie pas la motilité spontanée.

c) - Test du pentobarbital :

Chez la souris, une dose de 10 mg/kg de pentobarbital administrée par voie intraveineuse n'exerce aucune influence sur le réflexe de redressement : à cette dose le pentobarbital n'est donc pas hypnotique. Mais certaines substances sont capables, à des doses non hypnogènes par elles mêmes, de potentialiser le pouvoir hypnotique du pentobarbital et de provoquer la disparition du réflexe de redressement à cette dose de 10 mg/kg, à laquelle le pentobarbital utilisé seul n'agit pas.

- Résultat :

Une dose égale à 100 fois la dose anti-histaminique, injectée 30 minutes avant l'injection I. V. de 10 mg/kg de pentobarbital n'engendre pas d'effet hypnotique.

D - ACTION SUR LES REFLEXES (étudiée par 4 tests) :

a) - Test du réflexe de redressement :

Il persiste chez la souris à laquelle a été administré le bichlorhydrate de chlorcinnazine, même à la dose de 2 g/kg.

b) - Test de la motilité coordonnée acquise :

On dresse des souris à se maintenir en équilibre sur une baguette horizontale de 32 mm, tournant à la vitesse de 5 tours minute. On examine si la substance étudiée exerce une influence sur cette motilité coordonnée acquise, en plaçant la souris sur le rotarod toutes les demi-heures, on considère que si plus d'une chute se produit en 3 minutes, la substance étudiée exerce un effet positif.

- Résultat :

En injection sous cutanée, le bichlorhydrate de chlorcinnazine ne modifie pas la motilité coordonnée acquise, même à la dose de 160 mg/kg.

c) - Test de la nage :

Le rat normal est capable de nager plusieurs heures dans un bac contenant de l'eau à 30°.

On recherche si la substance étudiée est susceptible d'inhiber ce réflexe. La dose active serait atteinte lorsque la moitié des animaux se noie

- Résultat :

Les mouvements natatoires du rat ne sont pas altérés par le bichlorhydrate de chlorcinnazine, même à la dose de 160 mg/kg.

E - EFFETS SECONDAIRES

On a cherché à mettre en évidence certains effets secondaires du bichlorhydrate de chlorcinnazine. Cette substance :

- n'altère en rien le comportement général des animaux (observation confirmée par l'étude de la toxicité),

- ne modifie pas le diamètre pupillaire,

- n'exerce aucune influence sur le transit gastro-intestinal,

- est sans action sur la tension artérielle.

F - CONCLUSION

En résumé le bichlorhydrate de chlorcinnazine manifeste les propriétés "positives" suivantes :

- action anti-histaminique puissante et prolongée,

- propriétés anti-inflammatoires 16 fois supérieures à celles de la phénylbutazone et 200 fois supérieures à celles de l'acide acétyl salicylique.

Par ailleurs, le bichlorhydrate de chlorcinnazine possède les caractère négatifs suivants :

- il n'y a pas d'action hypnogène,

- il n'exerce aucune influence sur le mécanisme des réflexes

- il ne révèle pas d'effets secondaires gênants.

V - AU TOTAL -

L'étude des 3 principaux composants du produit étudié FF 65 montre que celui-ci est composé :

- d'un anti-spasmodique para-sympatholytique atropinique, l'iodométhylate de diphéxamide,

- d'un anti-histaminique anti-inflammatoire puissant, sans effets secondaires:le bichlorhydrate de chlorcinnazine.

- d'un tussiplégique plus actif, et n'ayant pas les inconvénients de la codéine: la pholcodine.

oOo

TOXICOLOGIE

- - -

A - BICHLORHYDRATE DE CHLORCINNAZINE -

1 - Toxicité aiguë :

Aucune dose léthale n'a pu être déterminée : une dose de 1 à 2 g/kg en une seule prise orale n'occasionne aucune mortalité parmi les animaux d'expérience (rat, souris).

2 - Toxicité chronique :

La courbe de poids d'animaux recevant per os une dose journalière de 15 mg/kg reste normale par comparaison avec celle d'un lot témoin.

Il s'agit donc d'un produit dénué de toxicité.

B - IODOMETHYLATE DE DIPHEXAMIDE -

1 - Toxicité aiguë :

- chez la souris par voie orale : DL 50 = 1680 ± 300 mg/kg (pour l'atropine : DL 50 = 400 ± 70 mg/kg)

- chez le rat : DL 50 = 420 mg/kg ± 60

L'iodométhylate de diphéxamide est 4 fois moins toxique que l'atropine.

2 - Toxicité chronique :

La toxicité chronique de l'iodométhylate de diphéxamide est nulle : l'injection sous cutanée journalière de 10 mg/kg d'iodométhylate de diphéxamide durant 3 mois ne provoquent aucun phénomène de toxicité ni chez le rat, ni chez la souris.

C - LA PHOLCODINE

Est bien connue, 5 à 7 fois moins toxique que la codéine.

D - ASSOCIATION FF 65 -

a) - Toxicité aiguë

1 - Chez la souris :

- par voie orale la DL 50 correspond à 630 ml de sirop FF 65

- par voie sous cutanée, la DL 50 correspond à 985 ml de sirop FF 65.

2 - Chez le rat :

- par voie orale, la DL 50 correspond à 1300 ml de sirop FF 65

- par voie sous cutanée la DL 50 correspond à 800 ml de sirop de FF 65

b) - Toxicité chronique

Durant 180 jours, l'administration à un lot de 20 rats d'une dose correspondant à 17 ml de sirop FF 65 n'a pas montré de phénomènes de toxicité chronique.

Pas de mortalité durant ces 6 mois :

- comportement, pelage et appetit des animaux : normaux,

- la courbe de croissance comparée à celle d'un lot témoin ne révèle aucune influence perturbatrice exercée par le FF 65

- pas d'anomalie dans la numération des leucocytes et des hématies, dans la formule sanguine et le taux d'hémoglobine, dans la crase sanguine et les urines,

- après autopsie : aucun signe pathologique apparent , les poids des principaux organes étant normaux.

E - RECHERCHE D'EFFETS TERATOGENES EVENTUELS -

Aux doses utilisées en thérapeutique humaine et à des doses plus élevées, 150 fois plus fortes, il n'a pas été observé, au cours d'expérimentations chez la ratte et la souris, d'anomalie ou d'interruption de la gestation, ni de malformations congénitales foetales.

Ce n'est qu'à des doses très élevées qu'il a été observé des résorptions foetales dues au bichlorhydrate de chlorcinnazine (doses 600 à 1000 fois supérieures à celles employées en thérapeutique humaine). Il s'agit là d'un phénomène connu, les anti-histaminiques étant abortifs aux doses très élevées.

F - AU TOTAL -

Il s'agit d'un produit peu toxique à fortes doses, pas toxique aux doses habituelles, mêmes au cours d'une administration prolongée, et dépourvu d'effet tératogène.

oOo

ETUDE CLINIQUE DU SIROP ADULTE FF 65

Cette étude porte sur 64 cas :

- 51 adultes : 34 hommes et 17 femmes, d'âge compris entre 18 ans (n°15) et 89 ans (n° 46).

- 13 enfants : 8 garçons et 5 filles d'âge compris entre 8 ans (n° 55,57), et 14 ans (n°61). Notre but était de limiter cette expérimentation chez le grand enfant; toutefois il nous a été donné de recueillir une observation concernant un enfant de 5 ans (n° 60) que nous avons retenue car elle démontre la bonne tolérance du produit, même dans des conditions a priori non conformes aux indications théoriques.

Tous ces malades étaient porteurs d'affections des voies respiratoires supérieures, d'origine soit infectieuse, soit virale, soit allergique, soit comme c'est bien souvent le cas, mixtes, à la fois allergiques et infectieuses. Il s'agissait :

- chez l'adulte :

- dans 32 cas d'affections aiguës : rhinites, sinusites, rhino-pharyngites, laryngites, trachéo-bronchites (observations n° 2,3,5, 6,8,9,10,11,12,14,16,20,21,22,23,24,25,26,27,30,32,33,34,35, 36,42,44,45,47,49,50,51).

- dans 19 cas d'affections chroniques : pharyngites et trachéo-bronchites chroniques, toux spasmodique, affections allergiques anciennes des voies respiratoires, irritations chroniques chez des fumeurs, etc... (observations n° 1,4,7,13,15,17,18,19,28,29,31, 37,38,39,40,41,43,46,48).

- chez le grand enfant :

Il s'agit dans la quasi totalité des cas, d'affections aiguës mais évoluant parfois sur un terrain allergique. Dans un cas (n°63) l'épisode rhino-pharyngé traité affectait une allure subaiguë récidivante (observations n° 52 à 64).

En ce qui concerne la posologie les doses de sirop FF 65 adulte ont été :

- chez l'adulte, comprises entre 4 cuillérées à café et 4 cuillérées à soupe par jour, la dose moyenne étant de 3 cuillérées à soupe par jour.

La durée du traitement a varié entre 1 jour (n°10) et 10 jours (n° 31), la durée moyenne étant de 6 jours.

- chez le grand enfant, la posologie a été de 2 à 3 cuillérées à café par jour, la durée variant entre 3 jours (n° 57) et dix jours (n° 54). La durée moyenne du traitement a été de 6 jours.

Au cours de cette série d'observations, nous étudierons en particulier l'effet décongestionnant sur les muqueuses respiratoires et l'effet antitussif du sirop FF 65 et sa tolérance.

oOo

OBSERVATIONS

- - -

-OBSERVATION n° 1 -

REY... François - 30 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Trachéite chronique, toux quinteuse spasmodique à prédominance nocturne avec expectoration muqueuse.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Légère amélioration mais persistance de quintes la nuit.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Résultat moyen.

- OBSERVATION n° 2 -

MAN... Nagib - 27 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Catarrhe trachéo-bronchique au décours d'un coryza d'apparence banale, toux et expectoration muco-purulente.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Pas d'influence appréciable.

- Tolérance :

Sécheresse des muqueuses

- Conclusion :

Pas d'effet thérapeutique.

- OBSERVATION n° 3 -

CHR... Danielle - 21 ans - Sexe féminin

- Clinique :

Episode grippal avec rhinorrhée, toux quinteuse, légère dyspnée, expectoration muqueuse.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Amélioration de l'état général, mais persistance de la toux.

- Tolérance :

Constipation.

- Conclusion :

Peu d'effet thérapeutique.

- OBSERVATION n° 4 -

DEL... Léa - 20 ans - Sexe féminin

- Clinique :

Toux spasmodique.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Persistance des quintes de toux.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Sirop inefficace.

- OBSERVATION n° 5 -

DHE... Pierre - 27 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Laryngo-trachéite grippale avec toux spasmodique et légère dysphonie.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant cinq jours

- Résultats :

Légère amélioration de la toux.

- Tolérance :

Constipation.

- Conclusion :

Résultat moyen.

- OBSERVATION n° 6 -

POT... Julyane - 35 ans - Sexe féminin

- Clinique :

Rhinorrhée muco-purulente postérieure avec irritation trachéale.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Pas d'amélioration.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Echec thérapeutique.

- OBSERVATION n° 7 -

HER... Raymond - 29 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Toux quinteuse à prédominance matinale chez un grand fumeur.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Aucune amélioration.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Echec thérapeutique.

- OBSERVATION n° 8 -

ROU... Jules - 57 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Rhinorrhée muco-purulente; toux d'irritation.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant cinq jours

- Résultats :

Légère amélioration.

- Tolérance :

Sécheresse des muqueuses

- Conclusion :

Résultat moyen.

- OBSERVATION n° 9 -

GRA... Josette - 25 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Grippe avec laryngo-trachéite, toux spasmodique : pas d'expectoration.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à dessert par jour pendant six jours.

- Résultats :

Nette atténuation de la toux en 48 heures

- Tolérance :

Sensation de soif, légère sécheresse des muqueuse, troubles digestifs avec gastralgies peu intenses.

- Conclusion :

Bon résultat thérapeutique, tolérance médiocre.

- OBSERVATION n° 10 -

LEB... Eve - 29 ans - Sexe féminin

- Clinique :

Bronchite grippale avec toux grasse, expectoration de moyenne abondance.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 6 cuillers à dessert par jour.

- Résultats :

Pas d'effet net sur la toux, mais traitement trop cours (1 jour)

- Tolérance :

Soif, sécheresse des muqueuses et surtout gastralgies à type de crampes apparues une demi-heure après chaque prise et nécessitant l'interruption du traitement le premier jour.

- Conclusion :

Efficacité thérapeutique ininterprétable en raison de la mauvaise tolérance.

- OBSERVATION n° 11 -

LOT... Gilbert - 28 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Bronchite grippale avec toux spasmodique.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à dessert par jour pendant trois jours.

- Résultats :

Nette sédation des quintes de toux dès le premier jour.

- Tolérance :

Discrète gastralgie en fin de traitement.

- Conclusion :

Action favorable mais tolérance médiocre.

- OBSERVATION n° 12 -

DES... Andrée - 31 ans - Sexe féminin

- Clinique :

Bronchite aiguë grippale, toux grasse, pas d'expectoration.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à dessert par jour pendant deux jours.

- Résultats :

Nette amélioration .

- Tolérance :

Sensation de soif; légères gastralgies à partir du deuxième jour.

- Conclusion :

Action favorable, mais tolérance médiocre.

- OBSERVATION n° 13 -

ADJ... Berl - 48 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Bronchite chronique, toux spasmodique sèche

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à dessert par jour pendant trois jours.

- Résultats :

Pas d'effet appréciable sur la toux.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Pas d'effet thérapeutique.

- OBSERVATION n° 14 -

DOU... Gisèle - 22 ans - Sexe féminin

- Clinique :

Coryza, rhinorrhée muqueuse avec toux d'irritation.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Disparition rapide des signes fonctionnels.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 15 -

LAR... Guy - 18 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Toux quinteuse à prédominance nocturne.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant sept jours

- Résultats :

Amélioration légère, mais incomplète, des quintes de toux.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Résultat moyen.

- OBSERVATION n° 16 -

SAB... Claudette - 27 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite, toux sèche, spasmodique.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Sédation rapide de la toux dès la première prise : disparition totale en quatre jours.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 17 -

SAL... Joséphine - 54 ans - Sexe féminin

- Clinique :

Bronchite chronique, toux grasse avec expectoration.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Pas d'effet appréciable sur la toux ou sur l'expectoration.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Pas d'effet thérapeutique.

- OBSERVATION n° 18 -

BER... Henri - 38 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Bronchite chronique, toux spasmodique avec expectoration fluide.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 6 cuillers à dessert par jour pendant six jours.

- Résultats :

Légère atténuation de la toux et de l'expectoration.

- Tolérance :

Légère sécheresse des muqueuses, sensation de soif.

- Conclusion :

Résultat assez bon, mais tolérance médiocre.

-OBSERVATION n° 19 -

SAD... Raymond - 37 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Toux sèche, spasmodique (manifestations psychosomatiques)

- Traitement :

Sirop FF 65 : 6 cuillers à dessert par jour pendant quatre jours.

- Résultats :

Sédation de la toux les deux premiers jours du traitement, puis réapparition des quintes les jours suivants, malgré la poursuite du traitement.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Résultat assez bon, effet net mais passager.

- OBSERVATION n° 20 -

COU... Serge - 27 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Trachéo-bronchite grippale : toux grasse intense.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 6 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours

- Résultats :

Nette atténuation de la toux et de l'expectoration dès le deuxième jour; guérison au cinquième jour.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 21 -

FOU... Jeanne - 55 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite et sinusite maxillaire supérieure droite : obstruction nasale; toux d'irritation.

- Traitement

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant six jours.

- Résultats :

Diminution très nette des signes d'irritation pharyngo-trachéale dès le deuxième jour.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 22 -

BOU... Emile - 63 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Rhino-pharyngite et poussée de sinusite chronique maxillaire;irritation pharyngée permanente; toux; rhinite purulente bilatérale.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant six jours.

- Résultats :

Amélioration des signes fonctionnels; diminution de l'irritation rhino-pharyngée vers le cinquième jour.

- Tolérance :

Légère sensation de soif.

- Conclusion :

Résultat moyen.

- OBSERVATION n° 23 -

COL... Jacques - 32 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Rhino-pharyngite et sinusite maxillaire bi-latérale; obstruction nasale; toux d'irritation.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant six jours

- Résultats :

Amélioration des signes fonctionnels; nette diminution de l'irritation pharyngée et de la toux.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 24 -

VUC... Thérèse - 52 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite; rhinite postérieure purulente avec obstruction nasale; toux d'irritation.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Amélioration nette de l'irritation rhino-pharyngée

- Tolérance :

Sensation de soif et sécheresse des muqueuses.

- Conclusion :

Bon résultat, mais tolérance médiocre.

- OBSERVATION n° 25 -

LER... Jean-Claude - 27 ans - sexe masculin

- Clinique :

Rhino-pharyngite et sinusite ethmoïdo-maxillaire; obstruction nasale bilatérale; toux permanente.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant six jours.

- Résultats :

Nette diminution de l'encombrement nasal et de l'irritation pharyngo-trachéale dès le troisième jour.

- Tolérance :

Sensation de soif et sécheresse des muqueuses.

- Conclusion :

Bon résultat, mais tolérance médiocre.

- OBSERVATION n° 26 -

SCH... Roland - 36 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Sinusite maxillaire et retentissement pharyngo-trachéal : obstruction nasale bilatérale; toux d'irritation; rhinite purulente.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Nette amélioration des signes d'irritation dès le troisième jour.

- Tolérance :

Sécheresse des muqueuses et sensation de soif.

- Conclusion :

Bon résultat, mais tolérance médiocre.

- OBSERVATION n° 27 -

JUS... Jeanne - 58 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Pharyngo-laryngite subaiguë; rhinorrhée; toux; dysphonie.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à café pendant sept jours.

- Résultats :

Nette diminution des signes d'irritation rhino-pharyngo-laryngés.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 28 -

JAT... Louis - 65 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Bronchite chronique et sinusite maxillaire bilatérale : obstruction nasale; toux.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Pas d'amélioration notable.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Pas d'effet thérapeutique appréciable.

- OBSERVATION n° 29 -

JUS... René - 72 ans - sexe masculin.

- Clinique :

Pharyngite chronique; rhinorrhée; toux; expectoration matinale.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Diminution notable de l'irritation pharyngée et de la toux.

- Tolérance :

Sécheresse des muqueuses.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 30 -

COA... Camille - 37 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Trachéo-bronchite grippale : toux; dyspnée.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Sédation de la toux à partir du troisième jour et de la dyspnée à partir du quatrième jour.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 31 -

CHA... Maurice - 48 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Bronchite chronique avec toux grasse et expectoration abondante chez un grand fumeur.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant dix jours.

- Résultats :

Amélioration de la toux et diminution de l'abondance de l'expectoration.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 32 -

CAT... Ernest - 52 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Bronchite aiguë, toux fréquente avec expectoration mucopurulente.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Toux moins fréquente et surtout expectoration beaucoup moins abondante dès le troisième jour.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 33 -

CAR... Paul - 43 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Etat grippal avec rhino-pharyngite; mouchage postérieur purulent.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Sédation des phénomènes congestifs au bout de quatre jours; muqueuse pharyngée plus propre.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 34 -

BLA... Désiré - 53 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Laryngo-trachéo-bronchite avec enrouement; toux grasse; gorge rouge.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Sédation de la toux et de la dysphonie en quelques jours.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 35 -

BID... Antoine - 41 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Laryngite catarrhale aiguë; toux; enrouement.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

La toux devient plus grasse et l'expectoration plus facile dès le deuxième jour; disparition des troubles au cinquième jour.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 36 -

BER... Jacques - 43 ans - sexe masculin.

- Clinique :

Trachéo-bronchite aiguë; toux à prédominance matinale.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Sédation de la toux au bout de trois jours.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 37 -

CAS... Pierre - 31 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Rhinite hypertrophique; gêne respiratoire intense; rhinorrhée claire très abondante.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant huit jours.

- Résultats :

Sédation de la rhinorrhée au bout de quatre jours; amélioration fonctionnelle respiratoire nette au sixième jour.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 38 -

HAY... Henri - 52 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Pharyngite chronique avec écoulement purulent sur la paroi pharyngée.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Nette amélioration de la pharyngite et régression de l'écoulement postérieur au bout de six jours.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 39 -

BER... Marc - 27 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Asthme ancien et rhinite chronique; gêne respiratoire; rhinorrhée; toux matinale.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Sédation de la rhinorrhée, régression de la gêne respiratoire et de la toux, au bout de quatre jours.

- Tolérance :

Légère sécheresse des muqueuses.

- Conclusion :

Bon résultat, mais tolérance moyenne.

- OBSERVATION n° 40 -

MOY... Albert - 43 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Sinusite chronique maxillaire gauche, avec retentissement pharyngé; toux d'irritation .

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant six jours.

- Résultats :

Très nette amélioration pharyngée, puis disparition de la toux.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 41 -

VER... Guy - 28 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Toux spasmodique d'irritation, chez un gros fumeur.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Peu d'amélioration.

- Tolérance :

Légère sensation de soif.

- Conclusion :

Résultat médiocre.

- OBSERVATION n° 42 -

SER... Denise - 62 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Rhino-trachéo-bronchite aiguë au décours d'un épisode grippal.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Amélioration nette.

- Tolérance :

Aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 43 -

COU... Marie - 48 ans - sexe féminin.

- Clinique :

Toux quinteuse et rhinorrhée muco-purulente, chez une femme ayant une sinusite maxillaire chronique.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant sept jours.

- Résultats :

Légère amélioration de la toux qui persiste cependant.

- Tolérance :

Sensation de soif.

- Conclusion :

Résultat moyen.

- OBSERVATION n° 44 -

LES... Colette - 32 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite grippale avec toux spasmodique.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Sédation de la toux en 24 heures.

- Tolérance :

Bonne; aucun trouble; mais goût jugé désagréable.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 45 -

ROB... Andrée - 35 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Etat grippal avec toux quinteuse de type spasmodique.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Sédation rapide de la toux dès le deuxième jour du traitement.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 46 -

BIZ... Jean - 89 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Bronchite chronique depuis plus de 20 ans; toux quinteuse avec expectoration muqueuse abondante.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à dessert par jour pendant six jours.

- Résultats :

Nette atténuation des quintes de toux; expectoration moins abondante mais plus épaisse.

- Tolérance :

Bonne; aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 47 -

BOU... Jean - 43 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Bronchite aiguë; toux intense et douloureuse; expectoration muco-purulente abondante.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 4 cuillers à dessert par jour pendant huit jours.

- Résultats :

Nette atténuation des quintes de toux dès le deuxième jour; expectoration moins abondante, mais plus épaisse.

- Tolérance :

Très légère sensation de soif.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 48 -

ALZ... Albert - 59 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Toux d'irritation chez un gros fumeur.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant six jours.

- Résultats :

Nette amélioration; mais persistance de quintes matinales.

- Tolérance :

Bonne; aucun trouble; mais goût jugé un peu amer.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 49 -

DAU... Claude - 36 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite : rhinorrhée, toux fréquente.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Peu d'amélioration de la toux qui semble cependant plus sèche

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Résultat moyen.

- OBSERVATION n° 50 -

FRA... Jacques - 25 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Etat grippal avec rhino-pharyngite, toux fréquente.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert pendant 5 jours.

- Résultats :

Nette amélioration de la toux.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 51 -

EUZ... Simon - 38 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite avec toux irritative.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à soupe par jour pendant quatre jours.

- Résultats :

Diminution notable de la toux et de la rhinorrhée.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 52 -

T... Dominique - 9 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite aiguë, rhinorrhée, toux quinteuse.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 2 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultat :

Sédation totale dès le deuxième jour.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 53 -

L... Frédéric - 12 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite aiguë, toux quinteuse sans expectoration.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 2 cuillers à dessert par jour pendant quatre jours.

- Résultats :

Sédation nette de la toux dès le premier jour.

- Tolérance :

Très discrète sensation de soif.

- Conclu

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 54 -

M... Richard - 14 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite avec toux et expulsions de glaires rhino-pharyngés chez un asthmatique, actuellement au repos.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant dix jours.

- Résultats :

Disparition de la toux et presque totale des sécrétions.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 55 -

C... Christine - 8 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Allergie naso-sinusienne, toux spasmodique nocturne, sèche

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant dix jours.

- Résultats :

Toux calmée, quintes plus courtes, non complètement disparues cependant.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Résultat assez bon.

- OBSERVATION n° 56 -

P.... Daniel - 13 ans - sexe masculin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite avec toux spasmodique et expulsions de mucosités parfois légèrement purulentes chez un enfant asthmatique, sans crises actuelles.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 2 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Disparition totale des phénomènes rhino-pharyngés et de la toux. Mais 12 jours plus tard, à la suite d'une imprudence récidive : 4 cuillers à dessert ont donné un résultat optimum et rapide en trois jours.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 57 -

D... Philippe - 8 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Rhinite allergique : écoulements séreux et toux nocturne chez un enfant asthmatique, sans crises actuelles.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 2 cuillers à dessert par jour pendant trois jours.

- Résultats :

Régression totale de la crise de rhinite.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 58 -

G.... Christian - 11 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Rhinite séro-muqueuse avec toux grasse, chez un enfant asthmatique.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant quatre jours.

- Résultats :

Disparition totale de la rhinite et de la toux.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

-Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 59 -

A... Patricia, - 10 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite persistante avec toux et expectoration de mucosités.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Disparition totale de la toux et de l'expectoration.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 60 -

A... Isabelle - 5 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Cet enfant, soeur de la précédente (obs. n° 59) fut atteinte inopinément d'une rhino-pharyngite avec toux. Le mère qui était en possession de sirop FF 65 pour sa fille ainée employa ce sirop sous sa propre responsabilité.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 2 cuillers à dessert par jour pendant quatre jours.

- Résultats :

Disparition des troubles rhino-pharyngés.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 61 -

R... Albert - 14 ans - Sexe masculin

- Clinique :

Enfant asthmatique présentant une toux grasse et une rhinite hydrorrhéique.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant neuf jours.

- Résultats :

Au bout de 2 jours, diminution considérable de la toux, disparition totale au bout de neuf jours. Il est à remarquer ici que le FF 65 a facilité l'expectoration, l'enfant a été revu plusieurs fois après ces 9 jours : état parfaitement normal.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 62 -

C... Jean - François - 10 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Rhino-pharyngite avec écoulements muco-purulents et toux rauque.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Guérison rapide de la rhinite et de la toux.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 63 -

C... Philippe - 11 ans - Sexe masculin.

- Clinique :

Rhino-pharyngites à répétition avec toux grasse et rhinorrhée muco-purulente.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 3 cuillers à dessert par jour pendant cinq jours.

- Résultats :

Au bout de cinq jours, disparition complète de la rhinorrhée et de la toux.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Bon résultat.

- OBSERVATION n° 64 -

C... Patricia - 9 ans - Sexe féminin.

- Clinique :

Obstruction nasale et écoulements hydrorrhéiques chez une enfant asthmatique.

- Traitement :

Sirop FF 65 : 2 cuillers à dessert par jour pendant quatre jours.

- Résultats :

Lente diminution de l'écoulement nasal et de l'obstruction.

- Tolérance :

Bonne, aucun trouble.

- Conclusion :

Résultat moyen.

oOo

ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS

I - Etude de la tolérance :

La tolérance du sirop FF 65 a dans l'ensemble été excellente, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

a) - Chez l'adulte :

Seuls quelques incidents mineurs ont été notés.

- une discrète sensation de soif chez 8 malades (observations n° 9,10,12,18,22,24,25,26).

- une sensation de sécheresse des muqueuses respiratoires et digestives chez 9 malades (n° 2,8,9,10,18,24,26,39).

- des troubles digestifs chez 6 malades :

  . constipation (n° 3,5)
  . gastralgies dans 4 cas (n° 9,10,11,12)

Dans un seul cas (n° 10), les réactions d'intolérance ont nécessité l'arrêt du traitement.

b) - Chez l'enfant :

Aucun incident d'aucune sorte n'a été noté. Rappelons que, dans le cas n° 60 le sirop a été administré sans avis médical à un enfant de 5 ans, sans incident notable. Chez tous le sirop Adulte FF 65 a été facilement accepté par les jeunes malades.

La saveur du sirop a été jugée agréable par la plupart des malades.

II - Effets thérapeutiques :

L'appréciation des effets thérapeutiques a été basée sur :

- l'évolution des signes fonctionnels : rhinorrhée, éternuements, congestion nasale, gêne respiratoire, toux,

- l'évolution des signes physiques : état de l'Oro-pharynx, signes d'auscultation.

En se basant sur ces critères, nous avons classé les résultats en 3 catégories :

- excellents et bons résultats,
- assez bons et moyens,
- médiocres ou nuls.

Nous obtenons ainsi :

a) - Chez l'adulte :

sur 51 cas :

- 32 bons résultats : (n°9,11,12,14,16,20,21,23,24,25,26, 27,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,42,44,45,46,47,48, 50,51).

- 9 résultats assez bons ou moyens : (n° 1,5,8,15,18,19, 22,43,49).

- 9 résultats médiocres ou nuls (n° 2,3,4,6,7,13,17,28,41).

Dans un cas (n° 10), l'efficacité thérapeutique n'a pu être interprétée en raison de l'interruption précoce du traitement.

b) - Chez l'enfant :

Sur 13 cas :

- 11 bons résultats : n° 52,53,54,56,57,58,59,60,61,62,63.

- 2 résultats assez bons ou moyens : n° 55 et 64.

En analysant les résultats en fonction des affections traitées, il est manifeste que les résultats les meilleurs sont obtenus dans le traitement des affections aiguës. C'est dans les affections chroniques anciennes, les surinfections microbiennes (ou le traitement a été employé seul, sans antibiothérapie associée), dans le traitement

AFFECTIONS	Nombre de cas	R E S U L T A T S		
		Médiocre ou nul	Assez bon Moyen	Bons Résultats
Coryza, Rhinité, Sinusite Rhinopharyngite aiguë	12	0	1	11
Rhinopharyngite du grand enfant	7	0	0	7
Rhinite aiguë chez les asthmatiques	6	0	1	5
Catarrhe muco-purulent surinfecté	3	2	1	0
Laryngite aiguë	4	0	1	3
Bronchites aiguës, Rhino-bronchites	9	1	0	8
Toux spasmodiques	5	1	3	1
Rhinite chronique hypertrophique	1	0	0	1
Sinusite chronique	3	0	2	1
Pharyngo-Laryngites, Trachéites subaiguës ou chroniques	3	0	1	2
Bronchite chronique	7	3	1	3
Toux des fumeurs	3	2	0	1
TOTAUX	63	90	101	43

Un résultat n'est pas interprétable, en raison de l'interruption précoce du traitement

des irritations anciennes comme la toux des fumeurs, que les résultats sont les plus mauvais.

Par ailleurs, il faut noter que les résultats sont obtenus d'autant plus rapidement que le traitement est plus précoce.

Au total, l'efficacité du FF 65 sirop adulte s'avère très satisfaisante chez le grand enfant et l'adulte, puisque sur 64 cas ont été obtenus :

- 43 bons résultats (environ 7 sur 10)
- 11 résultats assez bons ou moyens environ 2 sur 10

} soit 86 % de résultats satisfaisants.

- 9 échecs,
- 1 résultat ininterprétable.

oOo

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude du traitement des états congestifs des voies aériennes supérieures chez 64 malades (51 adultes et 13 grands enfants) par le Sirop Adulte FF 65, il apparaît que la tolérance et l'efficacité thérapeutique du produit étudié sont très satisfaisantes.

La tolérance du sirop FF 65 a été habituellement bonne; quelques incidents mineurs ont été notés chez les adultes : troubles digestifs, sensations de soif, sécheresse des muqueuses; dans un seul cas, des gastralgies ont été suffisamment importantes pour nécessiter l'arrêt du traitement. Chez les enfants aucun incident de quelque nature que ce soit n'a été observé. En ce qui concerne la saveur, le sirop FF 65 a toujours été facilement accepté.

Les résultats thérapeutiques observés ont été les suivants :

- 43 bons résultats,
- 11 résultats assez bons ou moyens,
- 9 résultats médiocres ou nuls,
- 1 résultat ininterprétable

Les résultats les meilleurs étant obtenus dans le traitement d'affections aiguës, institués précocement.

En conformité avec les propriétés thérapeutiques prévisibles du fait de sa composition (association d'antihistaminique, para-sympatholytique et béchique), le sirop adulte FF 65 nous paraît constituer à la suite de notre expérimentation le traitement symptomatique des états congestifs des voies aériennes supérieures s'accompagnant ou non de toux :

- rhinites infectieuses ou allergiques et leurs complications,
- rhino-trachéo-bronchites aiguës et chroniques,
- rhino-pharyngites, laryngites, pharyngites.
- catarrhe bronchique,
- pneumopathies saisonnières, broncho-pneumopathies,
- toux spasmodique ou irritative,
- toux des fumeurs,
- dyspnée au cours d'affections aiguës ou chroniques (asthme, emphysème).

La posologie quotidienne recommandable nous paraît être de l'ordre de :

- 2 à 3 cuillérées à soupe de sirop FF 65 chez l'adulte,
- 2 à 3 cuillérées à café de sirop FF 65 chez l'enfant de plus de 8 ans.

Il ne semble exister aucune contre-indication à l'emploi du sirop FF 65 chez l'adulte, mais l'utilisation de ce produit nous paraît à éviter chez les enfants en raison de la présence d'un atropinique et d'un anti-allergique de synthèse.

oOo

le Président de Thèse

Pr. AUBRY

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREW Ch. , BANG F. B. , BURNET F. M.

  Virology 1955, 1, pp. 176-194

- ANDREW Ch. ,

  Epidemiology of common cold
  Scientific american dec. 1960, pp. 88-108

- ARTHUIS M.

  Les dangers de certaines "gouttes nasales" chez le nourrisson et le jeune enfant.
  Vie Médicale 44, avril 1963

- ASHENBURG Norman J. , ROCHESTER

  The acute respiratory disease problem in industry
  New York State Jour. Med. 1 - 02. 1059

- AUBREY C. , SHOOT A. , ALBERT J. , WILOBERGER

  Systemic treatment of the symptoms of coryza and other common upper respiratory disorders.
  Delaware Medical Journal, vol 33, n°1, janvier 1961

- AUBRY M.

  Le rhume de cerveau
  Paris Médical n° 34 - 35 avril 1941

- AUBRY M.

  Le traitement du rhume de cerveau
  Presse Médicale 21. 2. 1942

- AUBRY M. , LEMARIEY A.

  Précis d'ORL
  Masson Edit. 1949, Rhinites, pp. 606-630

- AUZEPY P.

Rhinites et rhino-pharyngites de l'enfant et leurs conséquences générales
Revue du Praticien, XI, n° 28, 1 nov. 1961

- BLAMOUTIER et BATISTELLI

Les rhinopathies allergiques, maladie fréquente trompeuse et méconnue.
Entretiens de Bichat, 1962

- BLOOM Henry H.

Relationship of rhinovirus infection to mild upper respiratory disease
J.A.M.A. 5-10-1963

- BOUCHE J.

Encyclopédie médico-chirurgicale ORL
Rhinites et Coryzas

- BOUCHE J. et FRECHE CH.

Les indications et les abus des instillations nasales thérapeutiques.
Rev. Prat. XI, n° 28, 1er nov. 1961

- BOURDIAL J., ANDRE P., CLERC P.

L'allergie naso-sinusienne - Rapport au congrès de la Société francaise d'ORL 1961
Clerc. Edit.

- BREWSTER J.M.

Treatment of common cold by anti-histaminic drugs
H.S. Nasal Médical Bulletin 1949, fevr.

- CAMUZET J.

Un nouveau traitement original "per os" des rhinites et de leurs complications.
Gazette Médicale de France - février 1966

- CATHALA F.

Virus du "common cold" et virus respiratoires.
Etiologie du coryza -
Presse Médicale 8 octobre 60,

- CATHALA F.

Le rhume commun (common cold) - étude virologique du coryza - Rev. Prat. XI, n° 28

- CHARPIN J. et BOUTIN C.

Le rhume de cerveau - présentation clinique.
Rev. Prat. XI, n° 28, 1er nov. 1961

- CHENEY M.C.

Nose and throat treatment on the prevention of colds
Ann. Otol. Saint Louis, 1951, 60, 152-162

- DEBAIN J.J.

Rhino-bronchites chroniques 27 juillet 1965,
Rev. Prat. XV, n° 21

- DESTENEY G.

Conséquences économiques du rhume de cerveau.
Sem. Hop. 1950, n° 10, 439

- DIMMOCK N.J., TYRELL D.A.J.

Physiochemical properties of some viruses isolated from common. cold (rhinoviruses)
Lancet 11, 536 (15 sept. 1962)

- FLURIN H.

Contribution à l'étude des rhino-bronchites
Thèse de Médecine, Paris 1951

- FLURIN H.

Voies aériennes supérieures et broncho-pneumopathies chroniques non tuberculeuses.
E.M.C. - ORL, 1964, 20781 A 10

- FOX N., LIVINGSTONE G.

Role of allergy on the epidemiology of the common cold
Arch. of Otol. Chicago, 1949, 49, 575-586

- GARRIGUE S.

La voie orale dans la thérapeutique symotomatique de l'obstruction nasale et du coryza. Intérêt en collectivité.
Vie Médicale M.T., 25 février 1966

- HALPERN B.

Les antihistaminiques de synthèse. Essai de chimiothérapie des états allergiques.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1942, 68, 339

- HAMPARIAN V.V., KETLER A., HILLEMAN M.R.

Recovery of new viruses (coryzaviruses) from cases of common cold in human adults.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 108, 444, nov. 1961

- DE JONGHO R., VAN PROOSKIS-HARTZEMA E.G., JANSSEN P.

Arch. Int. Pharmacodyn. 1955, 103,100-128

- JANSSEN P., JAGENEAU A.

Experentia 12, 293 (1956).

- JEAN R.

L'allergie naso-sinusienne
Cahiers R.M.F. Juin 1963

- JOST G. et LEGENT F.

Expérimentation clinique d'une nouvelle association médicamenteuse le FF 65 dans le traitement des rhinites infectieuses et des rhinopathies allergiques.
Entretiens de Bichat 1965, thérapeutique

- JUMON H.

Traitement des rhinopathies de l'enfance par le FF 65 sirop enfant.
Entretiens de Bichat 1966

- MENKIN V.

Biochemical mechanisms in inflammation - 2 aufl. Springfield, CC. Thomas, publ. 1956

- MOUNIER - KUHN

E.M.C. ORL
Catarrhe tubaire

- PASTEUR - VALLERY - RADOT

Précis des maladies allergiques - Paris 1949
Ed. flammation.

- PIALOUX P. et NEVEU M.

Les rhinites allergiques et leur évolution locale - le point de vue ORL
Rev. Prat. XI, n° 28, 1er nov. 1961

- PLUMB Carl S.

Acute upper respiratory disorders Symptomatic management in industrial patients.
Industrial medecine and surgery mars 1961

- PONPON J.

De l'utilité en collectivité d'une thérapeutique par voie orale des affections rhinopharyngites.
Médecine et collectivités janvier 1966

- RENE et PERES

Intérêt du traitement oral des rhinites en collectivités
Fed. Med. du S. O. n° 740, dec. 65

- RINKERL M. J. , RANDOLPH R. , ZELLER M.

Food allergy 1951 , Springfield.

- ROCHA DA SILVA

Histamine - Springfield cc. Thomas Publ. 1955

- SABLON F. et MONNET R.

Bull. Soc. Pharm. Bordeaux 94 - 1955 , p. 41

- TYRELL D. A. , HITCHOCK G.

Experiments employing human volonteers. Virus interference in tissue culture. Cytopathic effects in tissues cultures.
The Lancet 1960, 748, 235, 242

- TYRELL D. A. , BYNOE M. L.

Some further virus - isolations from common cold
British med. J. 1 (139), fev. 11, 1961

- TYRELL D. A. et coll.

Some virus isolations from common cold.
Lancet 2 , 235 (janv. 30), 1960

- TURIAF J.

Les lésions de la muqueuse bronchique dans les équivalents asthmatiques. Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1958, 75, 676

- TURIAF J.

Atteintes nasales et pathologie broncho-pulmonaire
Rev. Prat. XI, n° 28, 2835, 1er nov. 1961

- VAN DE CALSEYDE

Les voies aériennes supérieures et les bronches
Masson Edit. 1955

- WAYOFF M.

L'allergie en ORL (coll. Savoir interpréter)
Maloine edit. 1964

- WOLFROMM R. et NATAF P.

Introduction à la pathologie allergique des fosses nasales
La Revue du Prat. XI, n°28, 285

- WOLFROMM R. et NATAF P.

Les traitements modernes du coryza spasmodique. Les acquisitions médicales récentes
Ed. Médicales Flammarion 1960

- All sorts of common colds

The lancet 7 septembre 1963

oOo

ABEMP